

51

Int. Cl.:

C 07 d, 39/10

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

12 p, 10/10

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2206674

Aktenzeichen: P 22 06 674.6

Anmeldetag: 11. Februar 1972

Offenlegungstag: 31. August 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

12. Februar 1971

33

Land:

V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen:

115042

54

Bezeichnung:

3,4-Dihydrobenzo[b][1,7]naphthyridin-2(2H)-one

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

The Norwich Pharmacal Co., Norwich, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Pechmann, E. von, Dr.; Behrens, D., Dr.-Ing.;
Goetz, R., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Watson jun., Edward John, West Chester, Pa. (V. St. A.)

DT 2206674

DR. ING. F. WUESTHOFF
 DR. E. v. PECHMANN
 DR. ING. D. BEHRENS
 DIPL. ING. R. GOETZ
 PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 90
 SCHWEIGERSTRASSE 2
 TELEFON (0811) 60 30 51
 TELEX 5 24 070
 TELEGRAMME:
 PROTECTPATENT MÜNCHEN

1A-40 852

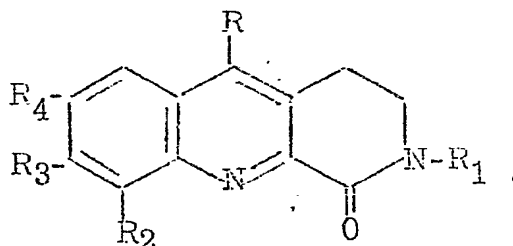
B e s c h r e i b u n g
 zu der Patentanmeldung

The Norwich Pharmacal Company, 17 Eaton Avenue,
 Norwich, New York 13 815, U S A

betreffend:

"3,4-Dihydrobenzo [b] [1,7] naphthyridin-1(2H)-one"

Die Erfindung betrifft 3,4-Dihydrobenzo [b] [1,7] naphthyridin-1(2H)-one der Formel:



in der R ein Chloratom oder eine Hydroxy-, Phenoxy-, Amino- oder niedere Dialkylamino-niedere-Alkylaminogruppe, R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe, R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe, R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder eine Dimethylaminogruppe bedeutet. Die Verbin-

- 2 -

dungen sind antispasmodische Mittel. Sie können bei intravenöser Verabreichung spastische Kontraktionen und die Hypertonie des Ileums und Colons, die durch Morphinum beim Hund erzeugt worden sind, vermindern. Während sie übliche antispastische/^(spasmolytische)Eigenschaften besitzen, unterscheiden sie sich von bekannten Verbindungen in ihrer Aktivität. Eine typische Verbindung, nämlich 5-Phenoxy-3,4-dihydrobenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on wirkt, wenn sie Hunden in einer Dosis von 10 bis 20 mg/kg in einem Träger, bestehend aus 5 Teilen Polyäthylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht von 300, 3 Teilen Äthanol und 2 Teilen Wasser intravenös verabreicht wird, gegen spastische Kontraktionen und setzt die durch Morphinum erzeugte Hypertonie des Ileums und Colons herab.

Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, daß man ein Anilin mit 2,3-Dioxo-4-piperidincarboxylat umsetzt, wobei ein 3,4-Dihydro-5-hydroxybenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on entsteht, dessen Hydroxylgruppe auf bekannte Weise durch Gruppen wie Chloratome ersetzt werden kann, welche wiederum auf übliche Weise durch Aminogruppen ersetzt werden können. Die Acylierung wird mit Hilfe von Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid durchgeführt.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

B e i s p i e l 1

A. Äthyl-2,3-dioxo-4-piperidincarboxylat

Einige Kristalle Jod und 2 g HgCl wurden in ein Gemisch von 2 l Benzol und 280 ml Äthanol gegeben. Hierzu wurden 108 g

- 3 -

(-methylnat)

(2,0 Mol) Natriummethoxid/unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde ein Gemisch aus 17,2 g (2,0 Mol) 2-Pyrrolidon und 292 g (2,0 Mol) Diäthylloxalat zugegeben. Es trat eine geringe Erwärmung ein und das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt. Es wurde mit 320 ml 1:1 HCl angesäuert. Die heiße Benzolschicht wurde dekantiert, die das Salz enthaltende Wasserschicht wurde mit siedendem Benzol vermischt und das Benzol erneut dekantiert. Diese Extraktion mit siedendem Benzol wurde 3mal durchgeführt. Die Auszüge wurden zusammengegeben und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck auf ungefähr 1,5 l und anschließend auf einem Dampfbad auf ungefähr 600 ml eingeengt. Beim Abkühlen über Nacht erhielt man einen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 148 bis 151°C.

B. 3,4-Dihydro-5-hydroxybenzo[b] [1,7]naphthyridin-1(2H)-on

In einen 5-Liter-Dreihalskolben wurden 370 g (2,0 Mol) des Produktes A, 186 g (2,0 Mol) Anilin, 2 l Toluol und 10 Tropfen konz. HCl gegeben. Der Kolben war mit einem Rührer, Thermometer, Tropftrichter und einem Dean-Stark-Wasserabscheider mit Rückflußkühler versehen. Das Wasser wurde durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt, bis sich 35,5 ml angesammelt hatten. Die Dean-Stark-Falle wurde entfernt und der Kühler so angeschlossen, daß er zur Destillation ging. Das Toluol wurde aus dem Kolben abdestilliert, während 2 l Dowtherm* mit Hilfe des Tropftrichters zugegeben wurden. Das Gemisch wurde dann 1 1/2 Stunden auf Rückflußtemperatur (über 250°) erhitzt. Beim Abkühlen der dunklen Lösung kristallisierte das Produkt aus. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Man erhielt 380 g (89 %) des rohen Produktes, das aus einem Liter Äthylenglykol umkristallisiert wurde, wobei man 361 g erhielt (95 %).

* Wärmeübertragungsmedium

Beispiel 2

2-Acetyl-3,4-dihydro-5-hydroxybenzo[*b*] [1,7]naphthyridin-1(2H)-on

50 g (0,234 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1, B wurden in 150 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und das Reaktionsgemisch auf Rückflußtemperatur erhitzt und 200 ml Essigsäure zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden 30 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und weitere 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen und der gebildete Feststoff abfiltriert und mit Wasser und Äthanol gewaschen. Man erhielt 52 g, Fp. 275 bis 277°C (Mel-Temp). Ausbeute 86,6 %. Eine gereinigte Probe wurde durch Umkristallisieren aus Essigsäure hergestellt, Fp. 292 bis 293°.

Beispiel 3

5-Phenoxy-3,4-dihydrobenzo[*b*] [1,7]naphthyridin-1(2H)-on

In einen 1-Liter-Dreihalskolben, der mit einem Rückflußkühler, Rührer und Thermometer versehen war, wurden 69 g (0,30 Mol) 5-Chlor-3,4-dihydrobenzo[*b*] [1,7]naphthyridin-1(2H)-on und 460 ml geschmolzenes Phenol gegeben. Die Lösung wurde mit Hilfe eines Heizmantels 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde abgekühlt und unter starkem Rühren in 2 l kalte 10%ige NaOH-Lösung gegossen. Dann wurden weitere 1,5 l Wasser zugegeben und das Gemisch sorgfältig gerührt, bis sich aus dem ursprünglich gebildeten Öl ein kristalliner Niederschlag gebildet hatte.

Der lohfarbene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und anschließend mit trockenem Äther gewaschen. Auf diese Weise

- 5 -

erhielt man 75 g (87 %) des rohen Produktes, Fp. 247 bis 255°. Dieses rohe Produkt wurde aus 400 ml Dimethylformamid (Darco) umkristallisiert. Man erhielt 61 g, Fp. 270 bis 271° (ein Teil begann bei 266° zu schmelzen). Gesamtausbeute 70 %.

B e i s p i e l 4

5-Chlor-3,4-dihydrobenzo[b]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 2-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Thermometer und Destillierbrücke versehen war, wurden 85 g (0,39 Mol) der Verbindung nach Beispiel 1, B und 700 ml POCl₃ gegeben. Die Suspension wurde langsam mit Hilfe eines Dampfbades auf 70° erhitzt und 30 min auf dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde etwas abgekühlt und das überschüssige POCl₃ durch Destillation bei vermindertem Druck entfernt.

Der dunkle pastenartige Rückstand wurde durch schnelle Zugabe von 1500 ml Eiswasser hydrolysiert, wobei der Reaktionskolben mit Hilfe eines Eisbades gekühlt wurde. Das Eisbad wurde entfernt und die Temperatur des Reaktionsgemisches stieg nach und nach von 5 auf 30°. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein Wasserbad verwendet, um zu verhindern, daß die Temperatur des Gemisches über 30 bis 35° stieg. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde das Gemisch über Nacht gerührt. Anschließend wurde filtriert und die kleine Menge des dunklen Niederschlages mit Wasser gewaschen.

Die dunkle Lösung wurde mit 500 ml konz. NH₄OH alkalisch gemacht, wobei sich ein Feststoff abschied. Dieser Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der teilweise

trockenepastenförmige Feststoff wurde aus 635 ml Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt 69 g (76 %), Fp. 251 bis 253°.

Beispiel 5

3,4-Dihydro-5-hydroxy-9-methoxybenzo[b]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

A. Äthyl-3-(2-methoxyphenylimino)-2-oxoisonipecotat

In einen 1-Liter-Erlenmeyer-Kolben wurden 25 g (0,2 Mol) o-Anisidin und 37 g (0,2 Mol) Äthyl-2,3-dioxoisonipecotat gegeben. Es wurde 1 Tropfen konz. HCl zugegeben und das Gemisch 2 h auf dem Dampfbad erhitzt. Man ließ die viskose Flüssigkeit abkühlen. Der entstehende Feststoff wurde mit 250 ml heißem Isopropanol behandelt und das Gemisch abgekühlt und filtriert. Nachdem es über Nacht bei 60° getrocknet worden war, wog der gelbe Feststoff 38 g (66 %), Fp. 111 bis 114° (Zers.).

B. 3,4-Dihydro-5-hydroxy-9-methoxybenzo[b]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 1-Liter-Kolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurden 38 g (0,13 Mol) des oben angegebenen Anils und 200 ml Dowtherm A* gegeben. Die Suspension wurde schnell auf Rückflußtemperatur erhitzt und 45 min auf dieser Temperatur gehalten. Beim Abkühlen bildete sich ein Feststoff, der abfiltriert und mit absolutem Äthanol gewaschen wurde. Die Ausbeute an dem rohen Produkt betrug 28 g (88 %). Es wurde durch Umkristallisieren aus 300 ml Dimethylformamid (Darco) gereinigt.

* aromatische Verbindung mit Fp 258 °C bei Atmosphärendruck

Beispiel 6

3,4-Dihydro-7,8-dimethoxy-5-hydroxybenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 3-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer und Dean-Stark-Wasserabscheider versehen war, wurden 153 g (1,0 Mol) Aminoveratrol, 185 g (1,0 Mol) Äthyl-2,3-dioxoisonipecotat, 1 l Toluol und 2 Tropfen konz. HCl gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückflußtemperatur erhitzt und das Wasser durch azeotrope Destillation entfernt. Nachdem die theoretische Menge Wasser (18 ml) in der Falle gesammelt worden war, wurde das Gemisch 2 weitere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion unterbrochen und der Dean-Stark-Wasserabscheider durch eine Destillationsbrücke ersetzt. Das Toluol wurde nach und nach abdestilliert, während 1 l Dowtherm A dem Reaktionsgemisch zugegeben wurde. Die Temperatur des Gemisches stieg nach und nach auf den Siedepunkt von Dowtherm A (255°). Das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und über Nacht abgekühlt.

Der ausgefallene dunkle Feststoff wurde abfiltriert und mit Dowtherm A und anschließend mit absolutem Äthanol gewaschen. Das rohe Material wurde aus 3 l Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt 133 g (41 %), Fp. 314 bis 318° (Zers.).

Beim nochmaligen Umkristallisieren aus Essigsäure und anschließend aus Dimethylformamid erhielt man eine Substanz mit einem Schmelzpunkt von 325 bis 327° (Schmelzbeginn 314°).

Beispiel 7A. 3,4-Dihydro-5-hydroxy-7-methoxybenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 1-Liter-Dreihalskolben wurden 49 g (0,4 Mol) p-Anisidin, 74 g (0,4 Mol) der Verbindung des Beispiels 1, A, 400 ml Toluol und 2 Tropfen konz. HCl gegeben. Der Kolben war mit einem Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Dean-Stark-Wasserabscheider mit Rückflußkühler versehen. Durch azeotrope Destillation wurden 7,2 ml Wasser entfernt. Dann wurden 400 ml Dowtherm A durch den Tropftrichter zugegeben, während das Toluol aus dem Reaktionskolben abdestilliert wurde. Das Gemisch wurde 1 1/2 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und der Feststoff abfiltriert und nacheinander mit Dimethylformamid, Äthanol und Äther gewaschen. Man erhielt 38 g (39 %), Fp. 360° (Zers.).

B. 5-Chlor-3,4-dihydro-7-methoxybenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 3-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Thermometer, Claisen-Aufsatz und Destillierbrücke versehen war, wurden 50 g (0,205 Mol) der Verbindung A und 500 ml POCl₃ gegeben. Das Gemisch wurde vorsichtig mit Hilfe eines Dampfbades auf 50° erhitzt. Die Reaktion war exotherm und die Temperatur stieg auf 90°. Das Reaktionsgemisch wurde auf 70° abgekühlt und 1 Stunde auf dieser Temperatur gehalten.

Überschüssiges POCl₃ wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch schnelle Zugabe von Eiswasser zersetzt. Der unlösliche Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen und zusammen mit 1 Liter Wasser in

einen Erlenmeyer-Kolben gegeben. Hierzu wurden 50 ml konz. HCl zugegeben, wobei sich eine homogene Lösung bildete. Die Lösung wurde filtriert, abgekühlt und mit wäßrigem Ammoniak alkalisch gemacht. Es bildete sich ein brauner Feststoff, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 60 g (theoretische Ausbeute 54 g).

Beim Umkristallisieren dieses Produktes aus Dimethylformamid erhielt man eine Substanz mit einem Fp. von 301 bis 304°.

Beispiel 8

2-Acetyl-5-chlor-3,4-dihydrobenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 3-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Thermometer, Claisen-Aufsatz und Destillationsbrücke versehen war, wurden 82 g (0,3 Mol) der Verbindung des Beispiels 2 und 700 ml POCl₃ gegeben. Das Gemisch wurde 1 h gerührt, wobei die Temperatur von 25 auf 35° stieg. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Dampfbad auf 50° erhitzt und 25 min auf dieser Temperatur gehalten und anschließend auf 60° erhitzt und während 1 h abgekühlt. Überschüssiges POCl₃ wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und der Feststoff mit 1500 ml Eiswasser zersetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Umkristallisieren aus Isopropanol erhielt man 40 g (48 %), Fp. 196 bis 199°.

B e i s p i e l 9

5-Amino-3,4-dihydrobenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 1-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer und Gaseinlaßrohr versehen war, wurden 93 g (0,4 Mol) der Verbindung des Beispiels 4 und 320 ml geschmolzenes Phenol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 95° erhitzt und Ammoniak eingeleitet, bis die Lösung gesättigt war. Die Lösung wurde dann 4 h auf Rückflußtemperatur (180°) erhitzt, wobei langsam weiter Ammoniak zugegeben wurde.

Die Lösung wurde abgekühlt und unter kräftigem Rühren in 1500 ml wasserfreien Äther gegossen. Der Äther wurde von dem etwas klebrigen Feststoff abdekantiert und es wurde frischer Äther zugegeben. Beim Filtrieren erhielt man 150 g des instabilen Hydrochlorids. Dieser Feststoff wurde in 2 l Wasser suspendiert und gerührt, wobei die freie Base entstand. Man erhielt 66 g (78 %).

Das rohe Produkt wurde aus 600 ml Dimethylformamid umkristallisiert, wobei man 37 g erhielt, Fp. 306 bis 308°C.

B e i s p i e l 10

A. 3,4-Dihydro-7-dimethylamino-5-hydroxybenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 3-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Dean-Stark-Wasserabscheider mit Rückflußkühler versehen war, wurden 185 g (1,0 Mol) der Verbindung des Beispiels 1, A, 136 g (1,0 Mol) p-Dimethylaminoanilin, 1 l Toluol und 2 Tropfen konz. HCl gegeben. Das Gemisch wurde mit Hilfe eines Heizmantels erhitzt und

das Wasser durch azeotrope Destillation entfernt. Innerhalb von 2 h sammelte sich die theoretische Menge von 18 ml an.

Der Dean-Stark-Wasserabscheider mit Rückflußkühler wurde entfernt und durch eine Destillationsbrücke ersetzt. 1 Liter Dowtherm A wurde nach und nach zu dem Reaktionskolben zugegeben, während Toluol abdestilliert wurde. Das Gemisch wurde dann 1 1/2 h auf Rückflußtemperatur (255°) erhitzt. Es wurde dann auf 50° abgekühlt und der gebildete Feststoff abfiltriert, zunächst mit Benzol und dann mit Äthanol gewaschen. Der trockene braune Feststoff wog 205 g (80 %), Fp. 316 bis 318° (Zers.).

Beim Umkristallisieren von 40 g des rohen Produktes aus 750 ml Dimethylformamid erhielt man 26 g (65 %), Fp. 316 bis 318° (Zers.).

B. 5-Chlor-7-dimethylamino-3,4-dihydrobenzo[b][1,7]naphthyridin-1(2H)-on

In einen 2-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen war, wurden 170 g (0,66 Mol) der Verbindung A und 1 l POCl₃ gegeben. Die Suspension wurde unter Rühren langsam auf 70° erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt schien die Reaktion exotherm zu sein und die Temperatur stieg nach Entfernung des Dampfbades auf 85°. Das Reaktionsgemisch wurde viskos. Nachdem die Temperatur wieder auf 70° gefallen war, wurde weiter erhitzt, um diese Temperatur 45 min aufrechtzuerhalten.

Flüssiges POCl_3 wurde von dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden 2 l Wasser zugegeben, wobei die Substanz eine dunkelrote Farbe annahm und sich teilweise zu lösen schien. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat mit NH_4OH alkalisch gemacht. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 255 g eines dunkelroten Feststoffs.

Dieser Feststoff wurde in heißem Wasser gewaschen, mit Dimethylformamid (Darco) behandelt und heiß filtriert. Zu dem Filtrat wurde NH_4OH zugegeben, bis es alkalisch war. Der gebildete gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Fp. 307° (Zers.).

C. 5-Amino-3,4-dihydro-7-dimethylaminobenzo[*b*]7[1,7]naphthyridin-1(2H)-on

94 g (0,34 Mol) der Verbindung B wurden in einen 2-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Thermometer, Rückflußkühler und Gaseinlaß versehen war, gegeben. Hierzu wurden 675 ml geschmolzenes Phenol zugegeben und die Suspension auf 100° erhitzt und mit gasförmigem Ammoniak gesättigt. Die Temperatur wurde nach und nach auf 180° erhitzt, wobei das Phenol unter Rückfluß siedete, das Reaktionsgemisch wurde 4 1/2 h auf dieser Temperatur gehalten, wobei ein leichter Ammoniakstrom durchgeleitet wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter heftigem Rührer in 2 l Äther gegossen. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und gut mit Äther gewaschen. Der Niederschlag wurde in Wasser gelöst und eine kleine Menge unlösliches Material abfiltriert. Das Filtrat wurde

mit Ammoniak alkalisch gemacht und der entstehende Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 86 g (96 %).

Es wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert. Fp. 335 bis 337° (Zers.).

B e i s p i e l 11

3,4-Dihydro-5-(2-dimethylaminoäthylamino)benzo[b7[1,77-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 1-Liter-Einhalskolben wurden 46 g (0,2 Mol) der Verbindung des Beispiels 4, 53 g (0,6 Mol) N,N-Dimethyl-äthylendiamin und 500 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend wurde Dimethylformamid und überschüssiges Diamin in einem Rotationsverdampfer abgezogen, wobei man ein dunkles Öl erhielt. Dieses Öl wurde in Wasser gelöst und es wurde etwas wäßriger Ammoniak zugegeben. Der hierbei gebildete Feststoff wurde abfiltriert und die wäßrige Schicht mit 3 mal je 100 ml Chloroform extrahiert. Das Chloroform wurde abdestilliert, wobei ein dunkles Öl zurückblieb. Hierzu wurden 250 ml Isopropanol gegeben, wobei schnell ein gelber Feststoff entstand, der abfiltriert, mit Isopropanol gewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 16 g (21 %).

Beim Umkristallisieren von 38 g dieses Produktes aus Isopropanol (20 bis 25 mg/g) erhielt man 28 g, Fp. 206 bis 210°.

Beispiel 12

5-Amino-3,4-dihydro-7-methoxybenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1-(2H)-on

In einen 3-Liter-Dreihalskolben, der mit Rührer, Thermometer, Rückflußkühler und Gaseinlaßrohr versehen war, wurden 57 g (0,218 Mol) der Verbindung des Beispiels 7, B, und 360 ml geschmolzenes Phenol gegeben. Das Gemisch wurde auf 100° erhitzt und mit gasförmigem Ammoniak gesättigt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Rückflußtemperatur (180°) erhitzt und 5 h auf dieser Temperatur gehalten, wobei ein langsamer Strom von gasförmigem Ammoniak durchgeleitet wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter heftigem Rühren in 2 l wasserfreien Äther gegossen. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Der Feststoff wurde unter Rühren zu 1 l Wasser gegeben. Es bildete sich schnell ein Feststoff, der nach etwa 20 min abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 48 g (85 %).

Beim Umkristallisieren dieser Substanz auf 400 ml Dimethylformamid erhielt man 25 g, Fp. 333 bis 337° (Zers.).

Beispiel 13

5-(3-Diäthylaminopropylamino)-3,4-dihydrobenzo[*b*]1,7-naphthyridin-1(2H)-on

In einen 1-Liter-Rundkolben wurden 46 g (0,2 Mol) der Verbindung nach Beispiel 4, 78 g (0,6 Mol) N,N-Diäthyl-1,3-propandiamin und 200 ml Äthylcellosolv(-2-Äthoxy-äthanol) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht (18 h) unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen entstand ein voluminöser Feststoff.

Es wurde ausreichend Isopropanol zugegeben, daß der gelatinöse Feststoff aufgebrochen und filtriert werden konnte. Man erhielt 8 g eines weißen Feststoffs, der nach dem IR-Spektrum als Hydrochlorid des Diaminausgangsmaterials identifiziert und verworfen wurde.

Das Filtrat wurde auf einem Rotationsverdampfer zu einem dunklen viskosen Rückstand eingedampft, zu dem ungefähr 500 ml Wasser zugegeben wurden. Ein Teil löste sich, wobei ein schleimiger Feststoff zurückblieb. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff mit Wasser gewaschen und mit Isopropanol behandelt, wobei er sich vollständig löste. Beim Einengen der Isopropanollösung im Rotationsverdampfer und Verreiben des Rückstands mit Äthylacetat erhielt man 5,5 g der freien Base (8,4 %).

Die wäßrige Lösung wurde mit 3mal 250 ml Chloroform extrahiert. Beim Einengen im Rotationsverdampfer erhielt man eine dicke, sehr viskose Flüssigkeit, zu der ungefähr 300 ml Wasser zugegeben wurden und dieses im Rotationsverdampfer wieder entfernt wurde, so daß das verbleibende Diaminausgangsmaterial durch Wasserdampfdestillation entfernt werden konnte. Bei Zugabe von 250 ml Isopropanol zu dem viskosen Rückstand und Animpfen erhielt man 15 g eines gelblichen Feststoffes (23 %), Fp. 170 bis 174°.

Beim Einengen des Isopropanolfiltrats und Verreiben des Rückstands mit Äther und dann mit Äthylacetat erhielt man weitere 5 g (7,7 %) des Produktes. Gesamtausbeute 25 g (38 %).

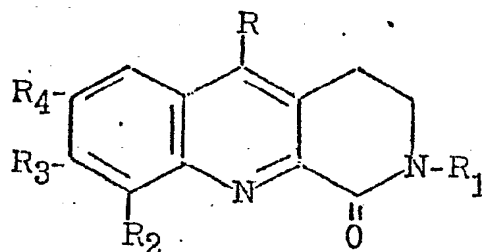
Die freie Base wurde aus Isopropanol (16 ml/g) umkristallisiert. Man erhielt 70 % der freien Base, Fp. 174 bis 176°C.

DR. ING. F. WUESTHOFF
 DR. E. v. PECHMANN
 DR. ING. D. BEHRENS
 DIPL. ING. R. GOETZ
 PATENTANWÄLTE
 8 MÜNCHEN 90
 SCHWEIGERSTR. 2

- 1 6 -

PATENTANSPRÜCHE

- ① 3,4-Dihydrobenzo [b] [1,7] naphthyridin-1(2H)-one der Formel



in der R ein Chloratom, eine Hydroxy-, Phenoxy-, Amino- oder niedere Dialkylamino- niedere Alkylaminogruppe, R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe, R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Dimethylaminogruppe bedeutet.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, worin R₁, R₂, R₃, R₄ Wasserstoff sind und R für ein Chloratom oder eine Hydroxy-, Phenoxy- oder Aminogruppe steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, worin R₁ eine Acetylgruppe ist, R₂, R₃, R₄ für Wasserstoff stehen und R eine Hydroxygruppe oder ein Chloratom ist.

4. Verbindung der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, worin R eine Hydroxygruppe und R₂ eine Methoxygruppe ist und R₁, R₃ und R₄ für Wasserstoff stehen.

5. Verbindung der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, worin R eine Hydroxygruppe und R_3 eine Methoxygruppe ist und R_1 , R_2 und R_4 für Wasserstoff stehen.
6. Verbindung der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, worin R ein Chloratom und R_4 eine Methoxygruppe ist und R_1 , R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen.
7. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 bis 6 als Spasmolytica..

7234